

Hohe Inzidenz, schlechte Prognose

Herzinsuffizienz bei Diabetikern

VON M. FÜCHTENBUSCH, E. STANDL, W. OTTER, M. HUMMEL

Bei Diabetikern entwickelt sich eine Herzinsuffizienz wesentlich häufiger als bei Nichtdiabetikern. Auch ihre Prognose ist ungünstiger. Häufige Ursache ist die „kardiotoxische Trias“: arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, diabetische Kardiomyopathie. Ebenso ist eine schlechtere Blutzuckereinstellung mit einem erhöhten Risiko für eine Herzinsuffizienz, oder – falls diese bereits besteht – mit einem ungünstigeren Verlauf assoziiert. Umso wichtiger ist es, dass Sie im Sinne der Primärprävention die Risikofaktoren für eine arterielle Hypertonie und koronare Herzkrankheit im Rahmen des kardiometabolischen Syndroms erkennen und behandeln.



MMW-Fortbildungsinitiative: Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin

Herausgeber:

Fachkommission Diabetes in Bayern –
Landesverband der Deutschen Diabetes-
Gesellschaft,
Dr. med. Hans-J. Lüddecke (1. Vorsitzender)
Cosimastr. 2
D-81927 München

Redaktion:

Dr. med. Miriam Friske (Koordination);
Prof. Dr. L. Schaaf (wissenschaftliche
Leitung); Prof. Dr. P. Bottermann; Prof. Dr.
M. Haslbeck; alle München.

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Füchtenbusch

Inst. für Diabetesfor-
schung & Klinik für
Endokrinologie, Dia-
betologie und Sucht-
medizin, Krankenhaus
Schwabing, München



— Patienten mit Diabetes mellitus haben ein deutlich erhöhtes Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Aktuelle Daten zeigen, dass etwa 12% der Diabetiker eine Herzinsuffizienz haben im Vergleich zu 3% der Nichtdiabetiker [1]. Bei älteren Diabetespatienten (> 65 Jahre) liegt die Prävalenz der chronischen Herzinsuffizienz mit etwa 20% noch deutlich höher. Das 18-jährige Follow-up der Framingham-Studie zeigte zudem, dass die Inzidenz der chronischen Herzinsuffizienz bei Männern mit Diabetes doppelt so hoch und bei Frauen mit Diabetes fünffach erhöht war gegenüber Nichtdiabetikern [2].

Andererseits findet sich bei herzinsuffizienten Patienten sehr viel häufiger ein Diabetes als bei herzgesunden Menschen. So betrug die jährliche Inzidenz eines Diabetes bei älteren Italienern mit Herzinsuffizienz 9,6% [3].

■ Priv.-Doz. Dr. med. Martin Füchtenbusch, Priv.-Doz. Dr. med. Michael Hummel, Institut für Diabetesforschung & Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Suchtmedizin, München; Prof. Dr. med. Eberhard Standl, Institut für Diabetesforschung, München; Dr. med. Wolfgang Otter, Zentrum für Innere Medizin, Kardiologie, Unterschleißheim.

Die wesentlichen Ursachen einer Herzinsuffizienz beim Diabetiker sind die arterielle Hypertonie und die koronare Herzerkrankung (KHE). Aber auch die Dauer des Diabetes und der Insulintherapie, das Vorhandensein einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK), Zeichen einer Niereninsuffizienz und insbesondere eine schlechte Blutzuckerkontrolle stellen weitere unabhängige Risikofaktoren dar [4]. So zeigte die prospektive Analyse (Follow-up im Mittel 2,2 Jahre) von > 49 000 Diabetikern, dass für jedes Prozent HbA_{1c}-Zunahme das Risiko einer Herzinsuffizienz um 8% ansteigt [4].

Diabetische Kardiomyopathie

Eine spezifische Abgrenzung der diabetischen Kardiomyopathie von den pathogenetischen Besonderheiten der Entstehung von arterieller Hypertonie und

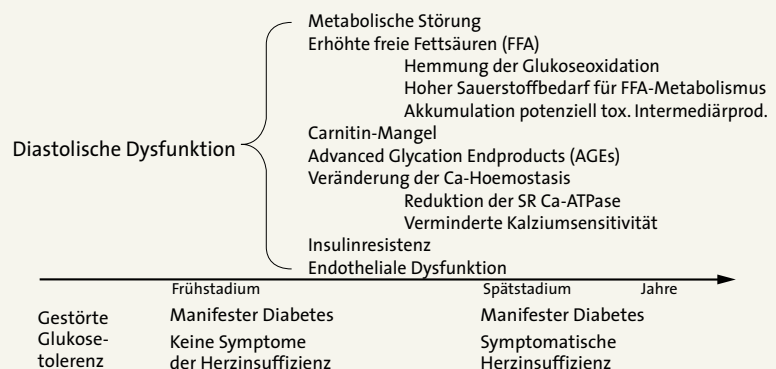
KHE bei Diabetikern ist teilweise artifiziell, da die chronische Herzinsuffizienz meist deren Folge ist. Dennoch gibt es einige pathogenetische Besonderheiten zu berücksichtigen, die ihre Entstehung begünstigen, ihren Verlauf beschleunigen und ihre Prognose verschlechtern.

Bereits im Stadium der Insulinresistenz, bei noch normaler Glukosetoleranz, lässt sich experimentell durch einen Kältereiz eine verminderte, NO-abhängige Vasodilatation der Koronararterien nachweisen [5].

Besteht zusätzlich zur Insulinresistenz eine Glukosetoleranzstörung, nimmt der myokardiale Blutfluss invers zum Grad der Hyperglykämie weiter ab [5]. Bereits in den frühen Stadien der Diabeteserkrankung können sich beim diabetischen Herzen eine diastolische Relaxationsstörung des linken Ventrikels mit einer gestörten

Abbildung 1

Pathomechanismen der Herzinsuffizienz bei Diabetes



Nach Standl, E. [7]

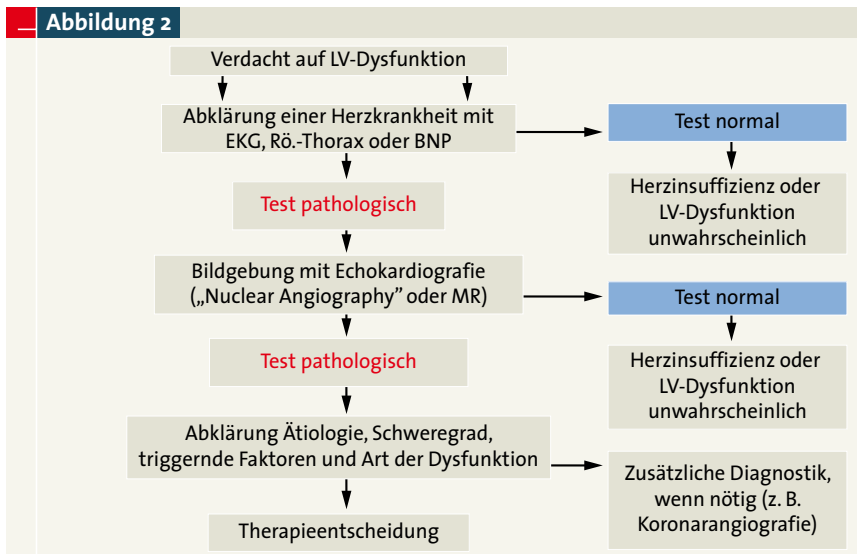


Abb. 2 Diagnostik der Herzinsuffizienz nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC), 2005; www.escardio.org.

Ventrikelfüllung und eine vermehrte arterielle Steifigkeit entwickeln [6]. Strukturelle Umbauvorgänge am Herzen und das Remodelling des linken Ventrikels (LV) stellen in der Entwicklung einer Herzinsuffizienz ein frühes Ereignis dar [7] (Abb. 1).

Besteht parallel eine autonome kardiale Neuropathie mit eingeschränkter Herzfrequenzvariabilität, d. h. inadäquater Regulation der Herzfrequenz, erhöht sich das Risiko für Arrhythmien und plötzlichen Herztod. Die klinische Bedeutung der diabetischen Kardiomyopathie ist, dass sie eine der wesentlichen Ursachen für die häufiger zu beobachtenden Komplikationen nach stattgehabtem Myokardinfarkt und die erhöhte Inzidenz einer Herzinsuffizienz darstellt.

Diagnostik der Herzinsuffizienz

Die diagnostischen Maßnahmen bei herzinsuffizienten Diabetikern folgen den Leitlinien der Fachgesellschaften (z. B. Guidelines ESC, 2005) und unterscheiden sich nicht vom sonst üblichen Prozedere (Abb. 2). Die Bestimmung des BNP (Brain Natriuretic Factor) ist nun in die erste diagnostische Ebene neben EKG und Röntgen des Thorax aufgenommen worden. Werden auf dieser Ebene pathologische Befunde erhoben, folgt eine Echokardio-

grafie oder eine andere kardiale Bildgebung (Abb. 2).

Um eine diastolischen Compliancestörung bei asymptomatischen Patienten zu erkennen, sind aber das Ruhe-EKG oder der Röntgen-Thorax nicht geeignet. Wir empfehlen deshalb die frühzeitige Echokardiografie bei allen Patienten mit Diabetes mellitus und/oder arterieller Hypertonie. Allerdings scheint die Bestimmung des BNP oder NT-pro-BNP auch geeignet zu sein, eine asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion zu erkennen sowie zur Prognoseeinschätzung einer Herzinsuffizienz bei Diabetikern [12].

Mit einem Ruhe-EKG, das ab dem 35. Lebensjahr routinemäßig einmal jährlich empfohlen wird [10], kann zwar ein abgelaufener Q-Zacken-Myokardinfarkt erkannt werden. Es hat aber nur einen geringen prädiktiven Wert,

Abbildung 1

Einteilung der Herzinsuffizienz, subjektive NYHA-Stadien

I	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit
II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung
IV	Beschwerden in Ruhe

um dass zukünftige Herzinfarktrisiko vorauszusagen. Gefordert ist deshalb der myokardiale Ischämienachweis unter Belastungsbedingungen mit einer geeigneten Methode.

Da Diabetiker vorzeitig ermüden, sind sie häufig nicht ausreichend ergometrierbar. Deshalb muss in der Mehrzahl der Fälle ein sensitives und ausreichend spezifisches Stress-Imaging-Verfahren angewendet werden, entweder eine Stress-Echokardiografie oder eine SPECT-Myokardszintigrafie unter ergometrischer oder pharmakologischer Belastung [10]. Die Indikation zur Koronarangiografie muss beim Diabetiker auch wegen der häufig fehlenden Beschwerden generell großzügiger gestellt werden, insbesondere bei Frauen.

Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz bei Diabetikern

Nach den in diesem Jahr herausgegebenen ESC- und EASD-Leitlinien über Diabetes, Prädiabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen [13] gibt es nur wenige klinische Trials zur Herzinsuffizienz bei Diabetes. Generell gilt, dass herzinsuffiziente Diabetiker nach den gleichen Prinzipien behandelt werden müssen wie Nichtdiabetiker (Tabelle 2).

Die Empfehlungen zu den spezifischen Medikationen beruhen überwiegend auf Daten von Subgruppenanalysen von Diabetikern, die häufig nicht ausreichend charakterisiert sind und deshalb einen gewissen Nachteil bedeuten. Bei den nachfolgend angegebenen Empfehlungen bedeutet „Klasse 1“ Evidenz und/oder allgemeine Übereinstimmung, dass eine angegebene Substanzklasse vorteilhaft, nützlich und effektiv ist. Für die Evidenzbereiche bedeutet „Level C“ Konsens aufgrund von Expertenmeinungen und/oder aufgrund von kleinen Studien, retrospektiven Untersuchungen oder Registern.

1 ACE-Inhibitoren

ACE-Hemmer werden als Therapie der ersten Wahl in allen Stadien der Herzinsuffizienz eingesetzt (Evidenz: Klasse 1, Level C). In der SOLVD-Studie zeigte Enalapril, in der ATLAS-Studie Lisino-

Tabelle 2

Pharmakotherapie der chronischen Herzinsuffizienz bei Diabetes

LV-Dysfunktion	ACE-Inhibitor (oder Angiotensin-II-Rezeptorblocker)	Diuretikum	Betablocker Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol	Aldosteronantagonist
Asymptom. LV-Dysfunktion	ja	nicht indiziert	post-MI	post-MI
Symptom. Herzinsuffizienz (NHYA II)	ja	ja, bei Flüssigkeitsretention	ja	post-MI
Verschlechterung der Herzinsuffizienz (NHYA III–IV)	ja	ja, Kombination von Diuretika	indiziert (unter spezieller Aufsicht)	indiziert
Terminale Herzinsuffizienz	ja	ja, Kombination von Diuretika	indiziert (unter spezieller Aufsicht)	indiziert

ESC-Guidelines 2002 und RSC- und EASD-Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary, European Heart Journal 28:88–136, 2007

Pharmakotherapie stratifiziert nach dem Ausmaß der linksventrikulären Dysfunktion. Die Empfehlungen zu den einzelnen β -Blockern beruhen auf Subgruppenanalysen: Metoprolol-Succinat (MERIT-HF), Bisoprolol (CIBIS II), Carvedilol (Copernicus- und Comet-Studie) [13].

pril gleiche Effekte auf die Mortalitätsreduktion bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern [Lit. in 13]. Zu bedenken ist, dass ACE-Hemmer bis zur empfohlenen Zieldosis (z. B. Captopril 3 x 50 mg/Tag, Enalapril 2 x 10–20 mg) aufdosiert werden sollten [14]. Da ACE-Hemmer Hypoglykämien verursachen können, wird ein sorgfältiges Glukosemonitoring empfohlen [13].

2 Angiotensin-II-Rezeptorblocker

Sie können als Alternative zu ACE-Hemmern oder zusätzlich zu diesen eingesetzt werden [13]. Auch hier gilt, dass die Empfehlungen der ESC-/EASD-Guidelines auf den Ergebnissen von Subgruppenanalysen beruhen, z. B. für Candesartan (CHARM-Studie) oder Losartan (OPTIMAAL-Studie [Lit. in 13], Evidenz: Klasse 1, Level C). Die empfohlenen Zieldosen liegen z. B. für Candesartan bei 32 mg/Tag oder für Valsartan bei 160 mg zweimal täglich [14].

3 Betablocker

Es gibt bislang keine spezifischen klinischen Trials zum Einsatz von Betablockern (BBs) bei herzinsuffizienten Diabetikern. Auch hier beruhen die klinischen Empfehlungen auf Subgruppenanalysen, die für den Einsatz von BBs die gleiche Sterblichkeitsreduktion bei Diabetikern wie für Nichtdiabetiker zeigen (Evidenz: Klasse 1, Level C [13]).

Da die Mortalität der Herzinsuffizienz bei Diabetikern höher als bei Nichtdiabetikern ist, müssen vergleichsweise weniger Diabetiker mit BBs behandelt werden, um einen kardiovaskulären Tod zu verhindern (niedrigere NNT). Entscheidend bei der Verordnung von BBs ist, mit sehr niedrigen Dosierungen und nur bei stabiler Herzinsuffizienz zu beginnen und eine Dosissteigerung frühestens alle zwei Wochen vorzunehmen, wobei ein engmaschiges Monitoring gewährleistet sein muss.

4 Diuretika

Sie werden zur symptomatischen Behandlung bei Flüssigkeitsretention (Ödeme) eingesetzt. Wegen der bekannten negativen Effekte von Thiaziden auf den Glukosestoffwechsel sollten besonders Schleifendiuretika bei herzinsuffizienten Diabetikern zum Einsatz kommen (Evidenz: Klasse IIa, die Summe der vorliegenden Daten spricht eher für die Nützlichkeit und Effizienz, Level C).

5 Aldosteronantagonisten

Sie reduzieren die Sterblichkeit bei Herzinsuffizienz NYHA III–IV (Tabelle 2). Es gibt allerdings keine Daten aus klinischen Trials zum Einsatz von Aldosteronantagonisten bei herzinsuffizienten Diabetikern. Wegen der häufig parallel bestehenden diabetischen

Nephropathie müssen die Nierenfunktion und der Kaliumspiegel engmaschig überwacht werden. Insbesondere wegen der Risiken einer Hyperkaliämie sollte die parallele Verordnung von nicht steroidal Antiphlogistika vermieden werden [14]. Die Zieldosis für Spironolacton beträgt 25–50 mg/Tag, für Epleneron 50 mg/Tag [14].

6 Herzglykoside (Digitalis)

Ausreichende Daten für Diabetiker liegen nicht vor. Bei Nichtdiabetikern ist Digitalis zur Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz empfohlen (Evidenz Klasse IB nach DGK 2005). Bei Sinusrhythmus und persistierenden Symptomen ist eine Behandlung mit Herzglykosiden mit niedrigen Ziel-Serumspiegeln (0,5–0,8 ng/ml) zu erwägen (Evidenz Klasse IIaC nach DGK 2005). Eine Mortalitätsreduktion ist dabei nicht belegt, aber eine Symptomverbesserung und eine verminderte Hospitalisation. Höhere Serumspiegel bringen keinen Vorteil, bzw. bei > 1,1 ng/ml sogar eine erhöhte Sterblichkeit, v. a. bei Frauen.

Nicht medikamentöse Behandlung

Darauf kann hier aus Platzgründen nicht näher eingegangen werden. Eine normokalorische „mediterrane“ Ernährung ist ebenso wichtig wie eine Gewichtsreduktion. Letztere ist allerdings nur indi-

ziert bei initial vorliegendem Übergewicht. Ganz entscheidend ist aber auch, eine möglichst normnahe Blutzuckereinstellung zu erreichen. So zeigte sich z. B. in der UKPDS eine ausgeprägte positive Assoziation zwischen den HbA_{1c}-Spiegeln und dem Auftreten einer Herzinsuffizienz. Wesentlich ist eine Patientenschulung mit täglicher Gewichtskontrolle und ggf. Anpassung der Diuretikadosis (nach Absprache mit dem Arzt) bei rascher Gewichtszunahme (z. B. > 1,5 kg in zwei Tagen).

Welche Kontraindikationen bei oralen Antidiabetika berücksichtigen?

Metformin (und mit Einschränkungen auch Pioglitazon) ist bislang das einzige orale Antidiabetikum, für das eine Reduktion der Sterblichkeit sowie makrovaskulärer kardiovaskulärer Endpunkte bei manifestem Diabetes nachgewiesen worden ist. Metformin ist daher bei der Therapie des Diabetikers, bei dem ohnehin häufig eine KHE bzw. ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht, unter Beachtung der Kontraindikationen, „gesetzt“. Metformin darf bei Herzinsuffizienz nur in den NYHA-Stadien I und II angewendet werden. Es ist kontraindiziert ab NYHA III. Bei jeglicher akuter Verschlechterung bzw. Dekompensation einer Herzinsuffizienz muss Metformin abgesetzt bzw. pausiert werden.

Herzinsuffizienzrisiko unter Glitazonen

In allen bislang vorliegenden größeren klinischen Trials mit den Vertretern der Glitazone, Pioglitazon (PROACTIVE-Studie) und Rosiglitazon (DREAM, ADOPT, RECORD-Zwischenauswertung) zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine Herzinsuffizienz. Insbesondere die Kombination von Insulin mit Glitazonen ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine Herzinsuffizienz behaftet. Wie das Positionsstatement der ADA/EASD von 2005 festhält, wurden in der Kombination von Pioglitazon plus Insulin bei 15% und in der Kombination von Rosiglitazon plus Insulin bei 16% der Patienten periphere Ödeme beobachtet.

Der Pathomechanismus hierfür ist immer noch nicht ganz geklärt. Ver-

Foto: Superbild

Etwa 12% der Diabetiker haben einen Herzinsuffizienz.

mutet werden eine verminderte Naxkretion, eine erhöhte endotheliale Permeabilität, eine Erhöhung des Plasmavolumens sowie möglicherweise ein gestörter interstitieller Ionentransport. Während in Deutschland eine Kontraindikation für Rosiglitazon und Pioglitazon für alle Herzinsuffizienz-NYHA-Klassen I–IV besteht, ist in den USA unter bestimmten Voraussetzungen die Gabe von Glitazonen in den NYHA-Klassen I und II möglich.

Aktuelle Studien verunsichern Ärzte

Die im Mai dieses Jahres im NEJM publizierte Metaanalyse von Nissen [15], die für Rosiglitazon ein erhöhtes Risiko für einen Herzinfarkt sowie tödliche kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben hat, führte aktuell zu einer großen Verunsicherung bei Ärzten und Patienten. Die auf diese Publikation folgende, ebenfalls im NEJM veröffentlichte Interimsanalyse der RECORD-Studie [16] hat dagegen keine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität sowie Herzinfarkttrate bei mit Rosiglitazon behandelten Diabetikern finden können. Allerdings lag die kardiovaskuläre Ereignisrate in der RECORD-Studie deutlich unter der ursprünglich berechneten, sodass die statistische Power unzureichend und die Studie daher insgesamt nicht geeignet ist, die besorgniserregenden Befunde der Nissen-Metaanalyse zu widerlegen.

Das Wissen um die ganz offensichtlichen Schwächen der Nissen-Metaanalyse (geringe Ereignisraten, manche Studien nicht berücksichtigt, keine Time-to-Event-Analysen) hilft allerdings ebenso wenig weiter wie die um Ausgewogenheit bemühten zahlreichen Edito-

rials im NEJM zur Sicherheit von Rosiglitazon. Wir setzen bei unseren Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko, auch wegen der neuerlichen Daten aus der letzten Cochrane-Review [18], derzeit kein Rosiglitazon neu an und handeln mit der unserer Ansicht nach gebotenen Vorsicht. Die letzte FDA-Expertensitzung am 30.7.2007 hat mit 22 zu 1 Stimmen festgestellt, dass die Datenlage ein gewisses ischämisches Risiko („Some Risk“) für Rosiglitazon nahelegt, dass aber die Substanz auf dem US-Markt weiter verfügbar bleiben soll.

Literatur unter mmw.de

Für die Verfasser:

Priv.-Doz. Dr. med. M. Füchtenbusch, Inst. für Diabetesforschung & Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Suchtmedizin, Krankenhaus Schwabing, Städt. Klinikum München GmbH, Kölner Platz 1, D-80804 München, E-Mail: Martin.Füchtenbusch@gmx.de

Summary

Diabetes Mellitus and Heart Failure

Chronic heart failure (CHF) in patients with diabetes mellitus (DM) is a condition that is frequent and has a poor prognosis. Diabetes mellitus is an independent risk factor for CHF and vice versa. CHF is found in 10–15% of the patients with DM compared to 3% in individuals without DM. Apart from CHD and hypertension, hyperglycaemia and insulin resistance are directly linked to the development of diastolic dysfunction and to CHF.

According to the stepwise diagnostic procedure recommended by the ESC in its guidelines from 2005, if heart failure is suspected, the disease should first be diagnosed by ECG, X-ray, or testing for natriuretic peptide and followed by echocardiography when test results are abnormal.

Treatment of CHF in patients with diabetes mellitus is the same as that for non-diabetic patients and includes the use of ACEIs, ARBSs (as an alternative to or in combination with ACEIs), BBs, diuretics (in particular loop diuretics), aldosterone inhibitors and digitalis. Most importantly, meticulous glucose control is a must in patients with diabetes mellitus and CHF to improve prognosis. Contraindications for antidiabetic drugs such as glitazones for CHF-NYHA classes I–IV and metformin for NYHA classes III–IV need to be considered in patients with CHF and diabetes mellitus.

Keywords: Heart failure – Diabetes mellitus – Treatment of heart failure in diabetes mellitus

Fazit für die Praxis

Eine Herzinsuffizienz entwickelt sich bei Diabetikern wesentlich häufiger als bei Nichtdiabetikern und ihre Prognose ist ungünstiger. Häufige Ursache ist die „kardiotoxische Trias“ (arterielle Hypertonie, KHE, diabetische Kardiomyopathie). Ebenso ist eine schlechtere Blutzuckereinstellung mit einem erhöhten Risiko für eine Herzinsuffizienz, oder, falls diese bereits besteht, mit einem ungünstigeren Verlauf assoziiert. Umso wichtiger ist es, im Sinne der Primärprävention die Risikofaktoren für eine arterielle Hypertonie und KHE im Rahmen des kardio-metabolischen Syndroms zu erkennen und zu behandeln.

Die frühzeitige Diagnose einer diastolischen Compliancestörung des Herzens sollte vorzugsweise mittels Echokardiografie erfolgen. Dies bedeutet die frühzeitige Vorstellung beim Kardiologen, um gemeinsam mit den hausärztlichen Kollegen und Diabetologen eine optimale Betreuung zu organisieren.

Die Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz unterscheidet sich nicht von der nicht diabetischer Patienten. Sie sollte sich unbedingt an den aktuellen Leitlinien der ESC und EASD bzw. DDG orientieren und die empfohlenen Ziel-dosen der einzelnen Substanzklassen (ACEIs, ARBs, BBs, Diuretika, Aldosteronantagonisten) anstreben. Eine normnahe Blutzuckereinstellung, medikamentöse Therapie der häufig vorliegenden Dyslipidämie, Gewichtsnormalisierung sowie optimalen Blutdruckeinstellung verbessert die Prognose des herzinsuffizienten Diabetikers.

Literatur

1. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K et al: The association between glucose abnormalities and heart failure in the population based Reykjavik study. *Diabetes Care* 28:612-616, 2005
2. Kannel WB, Hkorkland M, Castelli WP: Role of Diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 34:29-34, 1974
3. Amato L, Paolisso G, Cacciatori F et al. On behalf of the Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent Diabetes mellitus in the elderly. *Diabetes Med* 23:213-218, 1997
4. Iribarren C, Carter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JF, Sidney S, Selby JV. Glycemic control and heart failure among adult patients with Diabetes. *Circulation* 103:2668-2673, 2001
5. Prior JO, Quinones MJ, Hernandez-Pampaloni MH, Facta AD, Schindler TH, Sayre JW, Hsueh WA, Schelbert HR. Coronary Circulatory Dysfunction in insulin Resistance, Impaired Glucose Tolerance, and Type 2 Diabetes mellitus. *Circulation* 111:2291-2298, 2005
6. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Robbins D, Rhoades ER, Howard BV. Impact of Diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation*. 2000 16;101(19):2271-6.
7. Standl E, Schnell O. A new look at the heart in Diabetes mellitus: from ailing to failing. *Diabetologia* 43:1455-1469, 2000
8. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM., Atherothrombosis, inflammation, and Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 41:1071-7, 2003
9. Guidelines Herzerkrankungen der European Society of Cardiology, 2005; escardio.org
10. Deutsche Diabetesgesellschaft: Diagnostik und Therapie von Herzerkrankungen bei Diabetes mellitus. Hrsg. Scherbaum WA, Kerner W. Aktualisierte Auflage Mai /2005
11. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. The International Collaborative of NT-proBNP study. *European Heart Journal* 27:330-337, 2006
12. Bhalla MA, Chiang A, Epshteyn VA, Kazanegra R, Bhalla V, Clopton P, Krishnaswamy P, Morrison LK, Chiu A, Gardetto N, Mudaliar S, Edelman SV, Henry RR, Maisel AS. Prognostic role of B-type natriuretic peptide levels in patients with type 2 Diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 44:1047-52, 2004
13. The task force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes mellitus (EASD): Guidelines on Diabetes, pre-Diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *European Heart Journal* 28:88-136, 2007
14. Mc Murray J, Cohen-Solal A, Dietz R, Eichhorn E, Erhard L, Hobbs FD, Krum H, Maggioni A, McKelvie RD, Pina IL, Soler-Soler J, Swedberg K: Praktische Empfehlungen zum Einsatz von ACE-Inhibitoren, Betablockern, Aldosteron-Antagonisten und Angiotensin-Rezeptorblockern bei Herzinsuffizienz: Umsetzung der Leitlinien in die Praxis. *The European Journal of Heart failure* 7: 710-721, 2005
15. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from Cardiovascular causes. *New Engl J Med*, 356:2522-2524, 2007
16. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komaida M, McMurray JV. Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes – An Interim Analysis. *N Engl J Med*, 357:28-38, 2007
17. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, Fonseca V, Grundy SM, Horton ES, Le Winter M, Porte D, Semenkovich CF, Smith S, Young LH, Kahn R; American Heart Association; American Diabetes Association. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 108:2941-2948, 2003
18. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K et al. Rosiglitazone for type 2 Diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, July, 19, Issue 3. published ahead, No: CD006063, 2007